



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Adaptações Fisiológicas do Homem ao Espaço

Margarida Lucas Serrão André Rocha

JANEIRO 2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Adaptações Fisiológicas do Homem ao Espaço

Margarida Lucas Serrão André Rocha

Orientado por:

Dr. Marco Simão

JANEIRO 2018

Resumo

Aos poucos o Homem foi descobrindo alguns dos mistérios do Cosmos. Desde o lançamento de *Vostok 1* a 12 de Abril de 1961, a primeira viagem tripulada ao Espaço, ao desejo de chegar a Marte e de industrializar o Espaço. Especula-se que em 2030 seja possível trabalhar e viver no Espaço, e inclusivamente, o turismo espacial é uma área em expansão. Contudo a exposição ao ambiente hostil do Espaço, em particular a exposição à microgravidade, condiciona alterações fisiológicas no organismo humano, algumas imediatas, outras surgem apenas em estadias de longa duração. Essas alterações podem também condicionar o aparecimento de sintomatologia após retorno à Terra. Entre os sistemas mais afetados destacam-se os sistemas músculo-esquelético, cardiovascular e endócrino; sistemas hidroeletrolítico, hematológico e neurológico; depressão do sistema imunitário; alterações do sistema digestivo, do aparelho respiratório, da pele e do ritmo circadiano. Menos frequente é o comprometimento do sistema urinário. Distúrbios psicológicos podem também ocorrer, de etiologia multifatorial. A maior parte das alterações são reversíveis após alguns dias a meses do retorno ao campo gravítico terrestre. Atualmente pouco se sabe sobre os efeitos celulares da microgravidade. Emergências médico-cirúrgicas no Espaço são uma possibilidade, mas nas circunstâncias atuais o treino médico dos astronautas é muito limitado. Por fim são discutidas as principais causas de mortalidade dos astronautas. Concluindo, as alterações fisiológicas descritas correspondem a respostas adaptativas dos sistemas orgânicos às novas condições ambientais do Espaço. Essas alterações tendem para um novo estado de equilíbrio, um novo estado estacionário homeostático. Esse novo *set point* da homeostasia torna-se mal adaptativo no retorno ao campo gravítico terrestre. O Trabalho final exprime a opinião da autora e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Palavras-chave: microgravidade, astronautas, ambiente hostil, adaptações fisiológicas, homeostasia.

Abstract

Mankind has been gradually discovering some of the mysteries of the Cosmos. From the launch of Vostok 1 on 12th April 1961, the first manned trip to Space, to the desire to reach Mars and industrialize Space. It has been speculated that by 2030 it will be possible to work and live in space, and even space tourism is a fast expanding activity. However, physiological changes in the human body are deemed to occur because of exposure to the hostile environment of space, namely, exposure to microgravity. Some of these physical changes occur immediately, while others only happen after long-term stays. These changes may also be the onset of symptoms after returning to Earth. Among the most affected systems are the musculoskeletal, cardiovascular and endocrine systems; hydroelectrolytic, hematological and neurological systems; depression of immune system; changes in the digestive and respiratory system, skin, and circadian rhythm. Anomalies of the urinary system are less frequent. Furthermore, multifactorial causes can induce psychological disturbances. Most of these changes are reversible after a few days to months of returning to the Earth's gravitational field. Still, little is known about the effects of microgravity on a cellular level. Medical and surgical emergencies in space are a possibility, but the current medical training of astronauts is very insufficient. Finally, the main causes of astronaut mortality are discussed. In conclusion, the described physiological changes of the human body correspond to adaptive responses of the organic systems to new environmental conditions. These changes tend towards to a new steady state. This new set point of homeostasis becomes badly adaptive in the return to the terrestrial gravitational field. The final work expresses the opinion of the author and not the opinion of Faculdade de Medicina de Lisboa.

Keywords: microgravity, astronauts, hostile environment, physiologic adaptations, homeostasy.

Acrónimos

- ADH- *Antidiuretic hormone* (hormona antidiurética)
- Bpm – batimentos por minuto
- cT NK - células T *natural killer*
- DNA- Ácido desoxirribonucleico
- ESA- *European Space Agency*
- EUA – Estados Unidos da América
- FC - frequência cardíaca
- HSP - *Health Stabilization Program*
- ISS – *International Space Station* (Estação Espacial Internacional)
- LCR - líquido cefalorraquidiano
- LEO (*astronauts*)- *low Earth orbit (astronauts)*
- NASA – National Aeronautics and Space Administration
- SAS - Space Adaptation Syndrome (síndrome da adaptação espacial)
- SMS - space motion sickness (distúrbio do movimento espacial)
- SNS – Sistema Nervoso Central
- TNF- α – *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)
- VIIP (*syndrome*) – *Visual Impairment Intracranial Pressure (syndrome)*
- UV (radiações) – Ultravioleta (radiações)

Índice

1. Introdução.....	1
2. Adaptações Fisiológicas no Espaço.....	3
2.1) Sistema músculo-esquelético.....	3
2.1.1) Ossos.....	3
2.1.2) Músculos esqueléticos.....	4
2.1.3) Variáveis antropométricas	4
2.1.4) Descondicionamento.....	5
2.2) Sistema cardiovascular.....	5
2.3) Alterações endócrinas e hidroeletrolíticas.....	7
2.4) Alterações hematológicas.....	7
2.5) Alterações neurológicas.....	7
2.5.1) Síndrome de Adaptação Espacial.....	8
2.5.2) Alterações da visão	9
2.6) Alterações do sistema imunitário.....	9
2.6.1) Infecções.....	10
2.6.2) Tumores.....	11
2.6.3) Lesões internas e cutâneas.....	11
2.7) Alterações do tubo digestivo.....	11
2.8) Alterações do aparelho respiratório.....	12
2.9) Alterações Dermatológicas.....	12
2.10) Distúrbios urológicos.....	13
2.11) Alterações do ritmo circadiano.....	14
2.11.1) Sono.....	14
2.12) Emergências no Espaço.....	15
2.13) Efeitos celulares da microgravidade.....	16
3. Principais Causas de Mortalidade.....	16
3.1) Esperança Media de Vida dos astronautas.....	17
4. Como contornar os Efeitos do Ambiente hostil do Espaço.....	18
5. Conclusões.....	18
6. Referências Bibliográficas.....	20
7. Anexos.....	23

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao Professor Óscar Dias pelo apoio incansável e pela sua disponibilidade neste projeto.

Um sincero agradecimento ao meu orientador, Dr. Marco Simão.

Quero agradecer também à Professora Adelina Machado, consultora educativa para a área do Espaço no Pavilhão do Conhecimento – Ciência Viva, pela sugestão do tema que desde logo me interessou e pelos contactos fornecidos.

Um agradecimento ao Dr. David Green, coordenador educativo de Centro Europeu de Astronautas, pelo auxílio no esclarecimento de dúvidas.

Um agradecimento à minha família pelo suporte psicológico e emocional destes últimos 6 anos.

Um agradecimento especial ao Nuno Telles de Carvalho pelo apoio incondicional, carinho e pela sua tranquilidade contagiante.

Um agradecimento aos meus amigos e colegas que me acompanharam na faculdade ou antes disso, em especial à Inês Castelão, engenheira aeroespacial, pela ajuda na realização deste trabalho e às amigas quase médicas, Leonor Rocha, Soraia de Beça Teixeira e Teresa Cardoso por todos os momentos de descontração e felicidade.

Um agradecimento à Rita Telles de Carvalho, pela sua alegria contagiante e por todas as endorfinas libertadas nas corridas em conjunto.

Um último agradecimento à Sara Margarida Aguiar, licenciada em ciências farmacêuticas, pelos bons momentos e conversas, apesar da distância a que se encontra.

“Human beings are the product of a long evolutionary process that has made us fully adapted to the Earth environment... When exposed to the space environment, the human body reaches a new homeostasis...”

A.I. Grigoriev

1. Introdução

A procura do significado daquilo que é desconhecido faz parte da condição humana, uma vez que a curiosidade é uma das características intrínsecas do seu ser. Durante milhares de anos diferentes culturas procuraram encontrar o seu próprio significado de Universo [1]. A pouco e pouco o Homem foi descobrindo alguns dos mistérios do Cosmos. Desde o lançamento de *Vostok I* onde, a 12 de Abril de 1961, ia a bordo Yuri Gagarin, o primeiro Homem no Espaço [2, 3] à vontade de chegar a Marte e de industrializar o Espaço. Especula-se que em 2030 seja possível trabalhar e viver no Espaço – a indústria e tecnologia aeroespacial são áreas em expansão, pretende-se criar infraestruturas, laboratórios de investigação, postos de trabalho e dispositivos de exploração da matéria prima em órbita. Inclusivamente têm vindo a ser testadas algumas técnicas médicas e farmacêuticas [4]. Contudo quando o corpo humano é sujeito a outras condições ambientais, quer sejam a radiação (raios cósmicos, partículas solares), a privação sensorial; a alteração da rotina, da temperatura, da humidade e da pressão barométrica; a exposição a ruído e vibração constantes e, em especial, a exposição à microgravidade - 1×10^{-4} a 1×10^{-5} G (e também as alterações bruscas de gravidade na descolagem e aterragem a altas velocidades, cerca de 17.000 milhas/hora¹), adaptações fisiológicas podem ocorrer no organismo humano, passíveis de condicionar sintomatologia e patologias a curto e longo prazo [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Este campo inovador é estudado por um novo ramo das ciências, a Bioastronáutica² [1].

Podem ocorrer alterações neurológicas (vestibulares, da sensibilidade propriocetiva, audição, visão, olfato e gosto) cardiovasculares, musculoesqueléticas, gastrointestinais, endócrinas, hematológicas, imunológicas, urinárias, respiratórias, dermatológicas e alteração do ritmo circadiano [1, 4, 7, 9, 13, 14]. Alterações na dinâmica celular podem também ocorrer, ainda que, atualmente, o conhecimento nessa área seja limitado [1]. Emergências médico-cirúrgicas são uma possibilidade, em particular nas viagens mais prolongadas [10]. Acrescem ainda os problemas psicológicos do isolamento dos amigos e familiares, o afastamento da sua terra-natal e o confinamento a um pequeno espaço, onde os perigos e desafios são diários. Fazer parte de uma pequena equipa, como são as equipas a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS), onde todos desempenham

¹ Aceleração da gravidade na descolagem é de 5 ($5 \times 9,81 \text{ m/s}^2$) e aterragem 3-8g; a velocidade descrita seria o equivalente a fazer Lisboa – Sydney em 1 hora e 9 minutos (27.358,85 Km/h).

² Bioastronáutica é definida como o estudo dos efeitos biológicos e médicos nos organismos vivos quando viajam para o Espaço. O seu objetivo é reduzir o risco inerente à exploração espacial.

múltiplas tarefas de mecânica, eletricidade, medicina e pilotagem, nem sempre é fácil [3, 4, 6, 8].

Todas essas adaptações fisiológicas em microgravidade evoluem no sentido da homeostasia; manifestam-se, pois, como desadaptações fisiológicas no retorno à Terra, exigindo um período de reabilitação [14].

O nosso conhecimento sobre este assunto tem vindo a aumentar ao longo das décadas, à medida que mais estudos são feitos e a tecnologia avança, o que permite que os humanos passem progressivamente mais tempo no Espaço, desde pequenas visitas às instalações em órbita até às estadias prolongadas nas ISS onde os astronautas trabalham e vivem por períodos que podem ultrapassar um ano, e no futuro a viagem a Marte (é expectável uma duração mínima de 3 anos) [5, 10, 14]. Além disso mais cidadãos comuns poderão estar expostos à microgravidade no futuro, devido ao investimento nos voos espaciais comerciais [10, 14].

Com esta revisão pretendo explorar as principais adaptações e alterações fisiológicas dos astronautas, quando sujeitos ao ambiente hostil do Espaço, as patologias associadas a longas estadias no Espaço e fazer uma breve revisão sobre as principais causas de mortalidade dos astronautas até ao momento. Por último abordarei formas de contornar ou mesmo de evitar esses mesmos problemas e ainda as lacunas existentes no presente.

2. Adaptações Fisiológicas no Espaço

Virtualmente todos os sistemas do organismo humano são potencialmente afetados. A análise de registros médicos de astronautas demonstrou que os distúrbios mais frequentes são: trauma *minor*, queimaduras, distúrbios dermatológicos (*rash*/hipersensibilidade cutânea) e músculo-esqueléticos, distúrbios respiratórios – distúrbios das vias respiratórias (congestão nasal, rinite, crises esternutatórias) e outros processos infecciosos (como faringites); cefaleias, insónias e a “*space motion sickness*”, distúrbio do movimento espacial (SMS) [6, 10]. Cerca de 35-70% dos astronautas experienciam SMS: sensação de mal-estar, perda de apetite, náuseas e vômitos, durante os primeiros 3-4 dias [3, 12]. Sabe-se também que esses são significativamente mais frequentes no primeiro mês de estadia no Espaço [6].

Sintomas como edema da face, congestão nasal, diminuição do peso corporal e hipotensão ortostática são frequentes nos primeiros dias de estadia no Espaço [12].

Seguidamente serão descritas ao pormenor as alterações do sistema músculo esquelético, cardiovascular, endócrino e hidro-electrolítico, hematológico, neurológico, imunológico, do tubo digestivo, respiratório, dermatológico, urológico e do ritmo circadiano. Será feita uma breve referência às emergências no Espaço e às alterações a nível celular.

2.1) Alterações do Sistema Músculo-esquelético

O sistema músculo esquelético foi um dos principais sistemas estudados nos astronautas até à atualidade. A gravidade, ou mais precisamente a resistência à gravidade, é a força que confere potência, resistência e durabilidade aos músculos e aos ossos do corpo humano [1, 15].

2.1.1) Ossos

O osso é um tecido dinâmico que tem várias funções de suporte, proteção mecânica e regulação homeostática. A sua integridade estrutural depende do stress mecânico a que é submetido. Em condições de microgravidade essas forças são praticamente inexistentes, do qual resulta um aumento da reabsorção óssea, por osteoclastos, e diminuição da formação óssea pelos osteoblastos. Este distúrbio é denominado “*spaceflight osteopenia*” [1, 12]. Ocorre também redistribuição mais uniforme da deposição da matriz mineral

óssea dos ossos longos. Desta forma a resistência óssea diminuiu, aumentando a suscetibilidade a fraturas [12].

Sabe-se que inevitavelmente as mulheres idosas perdem cerca de 1% da sua massa óssea anualmente. Comparativamente, os astronautas, quando submetidos a um ambiente de microgravidade e sem treino de exercício físico, perdem entre 1-2% da sua massa óssea mensalmente [1, 4, 7, 10, 12, 16]. Atualmente desconhece-se se essa osteopénia tende para um novo estado estacionário ou evolui ao longo do tempo comprometendo o sucesso da missão [10]. É por essa razão que a bordo da ISS, os astronautas praticam diariamente 2,5 horas de exercício aeróbico e de resistência, faz parte da sua rotina diária. [4, 5, 15, 17, 18]. Suplementos minerais e bifosfonatos também parecem evitar a osteopénia [10, 16].

2.1.2) Músculos esqueléticos

A função muscular é também afetada verificando-se diminuição da massa, da força e da resistência musculares³, desde o início da privação da gravidade terrestre, com progressão ao longo da missão. O seu efeito é mais pronunciado nos músculos anti gravíticos dos membros inferiores (ex.: músculos gêmeos e os quadricípites crurais). Ao longo do tempo todos os músculos esqueléticos vão sendo afetados. Os músculos ficam atrofícos, mesmo em viagens de curta duração [1, 12, 19].

As principais causas da redução da função muscular são: remoção da carga gravítica, relativa hipocinésia, alterações no padrão de recrutamento neuronal (menor controlo da coordenação motora) e alterações sistémicas (metabólicas e hormonais) [1, 10, 16].

2.1.3) Variáveis antropométricas

Experiências simulando microgravidade demonstraram que à osteopénia e à atrofia muscular, sobretudo da musculatura postural, se associam alterações das curvaturas fisiológicas da coluna, nomeadamente perda da lordose lombar inferior e instabilidade postural [12, 14, 16, 17]. Por essa razão cerca de 2/3 dos astronautas sofrem de lombalgia [10, 16].

Verifica-se também um aumento da estatura corporal de 3 a 7 cm no Espaço, possivelmente pela descarga dos discos intervertebrais e ainda uma perda ponderal média

³ Após longas estadias no Espaço, verifica-se uma redução de cerca de 40% da resistência muscular.

de 2,5-2,8 Kg, sendo mais rápida na primeira semana de exposição à microgravidade [10, 16, 20]. Metade do peso é recuperado 24h após retorno à Terra assim como a estatura corporal retorna à normalidade em poucos dias [20].

2.1.4) Descondicionamento

Constitui uma síndrome frequente nos astronautas que engloba a osteopênia, a atrofia muscular, anemia e diminuição do débito cardíaco [3]. Consequentemente o efeito de recarga muscular aquando da exposição ao campo gravítico terrestre, após longas missões interplanetárias, pode causar dano muscular - necrose, edema intersticial e atividade inflamatória das fibras musculares. [1]. Assim, o descondicionamento pode ser muito incapacitante aquando do retorno ao campo gravítico terrestre [3].

2.2) Alterações do Sistema Cardiovascular

As missões espaciais também têm consequências nefastas no sistema cardiovascular.

Foram descritas alterações no sangue e volume plasmático durante a viagem ao Espaço [1, 3]. Ao sair da órbita terrestre, a perda da força hidrostática gravitacional condiciona uma redistribuição cefálica dos fluidos corporais, isto é para a metade superior do corpo. Consequentemente sintomas como edema facial, congestão nasal, dor ocular, eritema conjuntival, edema palpebral e ingurgitamento venoso superficial dos vasos da cabeça e pescoço são característicos dos primeiros dias. Ocorre também diminuição da circunferência dos membros inferiores, vulgarmente descritos pelos astronautas como “*chicken legs*”⁴ [1, 3, 10, 12, 19, 20]. Esses sintomas diminuem de intensidade ao longo da viagem, embora permaneçam constantes [10].

O aumento do fluxo sanguíneo central ativa mecanismos hemodinâmicos e neuroendócrinos compensatórios, como a inibição dos centros vasomotores, menor atividade simpática adrenérgica; redução da resistência vascular periférica (vasodilatação periférica), inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona e ainda a inibição da libertação de hormona antidiurética (ADH). Consequentemente ocorrem natriurese e diurese desreguladas - resposta de Henry-Gauer – que associada à restrição hídrica,

⁴ O volume das pernas diminui aproximadamente 1,8L até ao terceiro dia em condições de microgravidade em parte devido à distribuição cefálica da volémia, mas também à perda de massa muscular dos membros inferiores de aproximadamente 0,5 Kg.

condiciona uma perda de volume circulante de 10 a 17% e diminuição ponderal, como já descrito, de 2,5 -2,8Kg nas primeiras 24-48h [1, 3, 10, 12, 15, 20].

Alterações da frequência cardíaca (FC) e electrocardiográficas também são frequentes. Diminuição significativa da FC ocorre em resposta à diminuição da atividade simpática e da resistência vascular periférica [1]. Contudo em situações de maior stress físico, como a descolagem e a aterragem, a resposta autonómica compensatória condiciona aumento da FC para valores superiores a 160 bpm e diminuição da pressão arterial sistólica em mais de 25mmHg [1, 10, 16]. Relativamente às alterações electrocardiográficas verificam-se: contrações auriculares e ventriculares prematuras (em 30% dos casos), prolongamento do intervalo QTc e episódios limitados de taquicardia ventricular [10]. Os astronautas podem desenvolver breves disritmias cardíacas, por vezes fatais. Estas alterações ocorrem mesmo em voos de curta duração [1, 10].

Todas essas adaptações às condições de microgravidade condicionam uma limitada capacidade de resposta ao exercício aeróbio, sobretudo após retorno ao campo gravítico terrestre [18, 20]. Assim, a intolerância ortostática pós voo, especialmente após longos períodos de exposição à microgravidade, é um sintoma muito frequente nos astronautas que se atribui ao conjunto de adaptações do sistema cardiovascular já descritas, em particular à hipovolémia, à condição cardiovascular (adaptada às condições do Espaço) e à diminuição da resistência vascular periférica [1, 10, 12, 15, 18]. Sintomas como diaforese, náuseas, pré-síncope e síncope podem ocorrer após retorno à Terra. A normalização da função cardíaca ocorre após alguns dias a meses [10].

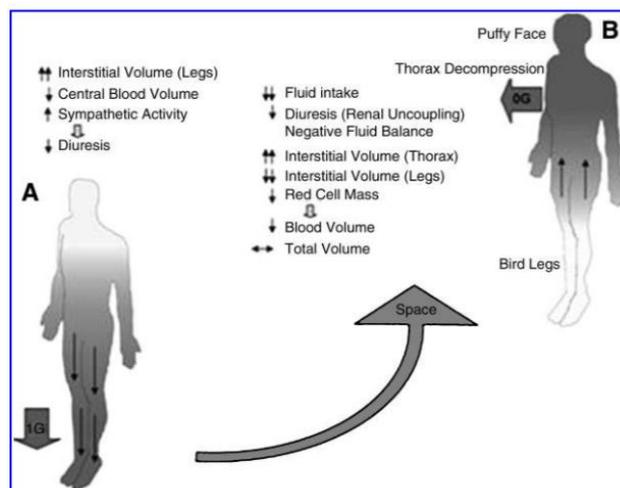


Figura 1: Os efeitos *major* da gravidade no volume plasmático na posição ortostática em Terra (A) e na exposição à microgravidade (B) (adaptada de Diedrich et al., 2007).

2.3) Alterações Endócrinas e Hidro-eletrolíticas

A redistribuição cefálica do volume plasmático anteriormente descrita, altera a regulação do sistema hidro-eletrolítico [3, 10, 19]. Após a poliúria inicial, verifica-se um aumento da osmolaridade urinária condicionada pela elevação da fração excretada de sódio, potássio, cálcio e fósforo, causadas pela diminuição da liberação da ADH, pela reabsorção óssea e atrofia muscular [1, 10, 12]. O cálcio em particular apresenta também excreção fecal aumentada, pela reabsorção óssea (equilíbrio de cálcio negativo), mas sobretudo pela diminuição da 25(OH)D e conseqüente diminuição da reabsorção cálcio dietético [12]. As perdas insensíveis encontram-se diminuídas [10].

Todas as alterações descritas retornam à normalidade com o retorno à Terra [10].

2.4) Alterações hematológicas

Como já descrito, a poliúria inicial condiciona uma diminuição do volume plasmático, o que conduz ao aumento do hematócrito (aumento da concentração). A resposta compensatória consiste na diminuição da produção de eritropoietina. Assim um novo estado de equilíbrio hematológico é rapidamente atingido com diminuição do volume plasmático e diminuição do hematócrito (até 15%), vulgarmente denominada de “*anemia of spaceflight*”. Contudo, essas alterações podem ser limitativas na resposta ao choque hipovolémico, caso ocorra [1, 3, 10, 12, 18, 19, 20].

2.5) Alterações neurológicas

Apesar de vários sistemas de órgãos terem sido cuidadosamente estudados, como já discutido, pouco se sabe dos efeitos funcionais e morfológicos das missões espaciais no SNC do homem [14, 17, 18]. Essas perturbações - distúrbios neurovestibulares, alteração da função cognitiva e da percepção sensorial, deslocamento do líquido cefalorraquidiano (LCR) e perturbações psicológicas – podem ocorrer durante e após o voo espacial [8, 9, 12, 20].

A adaptação à microgravidade requer a reorganização da informação processada a nível do Sistema Nervoso Central (SNC), quer seja informação visual, vestibular ou somatosensorial. Na ausência do campo gravitacional terrestre, as referências visuais são

vitais para a orientação do astronauta. A interpretação dos *inputs* do sistema vestibular, mediado por otólitos⁵, dos estímulos sensitivos periféricos em conjunto com a informação visual pode torna-se confusa podendo conduzir à desorientação espacial do astronauta, também denominada de Síndrome de adaptação Espacial (SAS), e ainda condicionar SMS [1, 12, 21].

As alterações no sistema sensoriomotor, alterações posturais e do controlo da marcha, alterações coordenação motora, percepção da orientação alterada e perda de equilíbrio podem também ser explicadas por modificações no cerebelo (órgão responsável pelo controlo motor fino, coordenação e equilíbrio) [8, 9, 21]. Sintomas como intolerância ortostática, ataxia e diminuição da capacidade de coordenação podem persistir no retorno ao campo gravítico terrestre [1, 8, 12].

O deslocamento do LCR induzido pela microgravidade pode causar diversos sintomas como o aumento da pressão intracraniana, défice visual (*visual impairment intracranial pressure syndrome – VIIP*), alterações na oxigenação e no fluxo sanguíneo cerebral [8, 9].

2.5.1) Síndrome de Adaptação Espacial

Durante o período de adaptação ao novo ambiente, os astronautas experienciam distúrbios do movimento, coordenação, da visão e podem experienciar ilusões de movimento. Estas respostas fisiológicas ao ambiente de microgravidade fazem parte do Síndrome de adaptação espacial (SAS) [1, 10, 19].

Um subconjunto dessa mesma síndrome, o distúrbio do movimento espacial (*Space motion sickness - SMS*), inclui ainda sintomatologia como rubor, anorexia, náuseas (constitui a principal causa de náuseas nos astronautas), vômitos, vertigens e sensação de mal estar; geralmente é autolimitado, surge durante a primeira hora de voo e não se prolonga para além das 72 horas. [1, 10, 19]. SMS tem incidência elevada, oscilando entre os 35 e 70% [3, 12]. Esse distúrbio é acentuado com o movimento de rotação cefálica e reduz parcialmente após período de sono [15]. A terapêutica padrão é prometazina (anti-histamínico H1) intramuscular, no entanto é pouco eficaz [20, 10].

⁵ O reflexo mediado por otólitos do sistema neurosensorial periférico é importante para o cérebro reflexivamente fazer correções visuais e espinhais adequadas para a manutenção do equilíbrio.

Embora o sistema de otólitos do sistema vestibular permaneça alterada no retorno à Terra, após períodos de longa exposição à microgravidade, a recuperação total é alcançada em 9 dias [21].

2.5.2) Alterações da Visão

A exposição à microgravidade altera a configuração do globo ocular tão rápido que os astronautas transportam uma série de pares de óculos para a ISS para corrigir os erros de difração progressivos [4].

Experiências demonstram que na ausência de pistas visuais e em condições de microgravidade o astronauta pode perder o seu sentido de orientação [1, 15].

O nistagmo significativo ocorre em 33% dos casos em missões de longa duração [12].

2.6) Alterações do Sistema Imunitário

Também as células do sistema imunitário, gânglios e órgãos linfoides são alterados quando submetidos a condições de microgravidade, sobretudo em missões mais prolongadas, em especial a imunidade celular [1, 6, 7, 10, 12]. Verifica-se diminuição do número e da função das células T, em particular das células T *natural killer* (cT NK), por sua vez responsáveis pela morte das células infetadas por vírus e células tumorais; a alteração na produção de citocinas, em particular a diminuição da produção de interferão α/β^6 ; alterações na sinalização, apoptose e resposta celular ao stress e ainda alteração na regulação da expressão de moléculas de adesão celulares [1, 6, 11]. Também a imunidade humoral é afetada: estudos sugerem que o processo de hipermutação somática⁷ se encontra reduzido [6]. Para além das alterações referidas verifica-se ainda diminuição da função dos monócitos e granulócitos [6].

Todas estas alterações conduzem a resposta inflamatória e infecciosa alterada [11]. Consequentemente podem ficar comprometidas as capacidades de defesa contra microrganismos externos, aumentando a suscetibilidade a infeções virais e/ou bacterianas (imunodeficiência secundária); possibilidade de reativação de vírus latentes e de reações

⁶ O interferão α/β é uma citocina importante envolvida na resposta imunológica antiviral.

⁷ O processo de hipermutação somática é responsável pela diversificação dos locais de ligação dos anticorpos.

de hipersensibilidade; aumento da incidência de alergias, alteração na capacidade de cicatrização cutânea e, após viagens de maior duração, aumento da incidência de tumores e de doenças autoimunes [1, 6, 10].

2.6.1) Infecções

Verificou-se reativação de *Herpesvirus* latentes durante e após missões espaciais e ainda proliferação fúngica frequente pelas alterações da humidade e do condicionamento do ar [6, 7, 11].

O crescimento de microrganismos também parece ser alterado por condições de microgravidade [7]. Experiências a bordo da ISS demonstraram que as bactérias se comportam de forma diferente no Espaço, sendo necessárias maiores concentrações de antibiótico para erradicar uma infecção comparativamente à Terra [11, 22]. Na sua génese parecem estar adaptações da conformação das bactérias, aumento da sua virulência, formação de biofilme e aumento da resistência a antibióticos (em particular pela *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*) [6, 7, 11, 22].

As capacidades adaptativas das bactérias em conjunto com a imunossupressão resultante das viagens espaciais associada ao contágio fácil (confinamento) podem tornar-se um problema grave nas viagens de longo curso [11, 22].

Para minimizar o risco infeccioso a NASA usa critérios seletivos extremamente rigorosos e submete os astronautas a um período de quarentena durante a semana precedentes à missão espacial - *Health Stabilization Program* (HSP) [6, 7]. Outras medidas de contenção incluem monitorização microbiana dos alimentos, da água, e dos veículos [6]. Apesar disso bactérias, fungos e vírus são ubíquos na nave espacial⁸ e as infecções continuam a ser das enfermidades mais frequentes dos astronautas [6, 7]. Contudo, até à atualidade, foram raras as situações em que as doenças infecciosas foram suficientemente graves para impedir ou encurtar o período das missões espaciais, com algumas exceções [7].⁹

⁸ Os microorganismos mais comuns são: *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Aspergillus*, *Mycoplasma*, *Candida* e *Penicillium* spp.

⁹ Ocorreram atrasos no lançamento de duas missões Apollo por patologia infecciosa. Também um astronauta diagnosticado com prostatite infecciosa a bordo da estação espacial MIR terminou precocemente a sua missão por essa razão.

2.6.2) Tumores

As células T são bastante afetadas nas missões espaciais, como já referido, em particular as cT NK.

Estudos em ratinhos sugeriram que as missões espaciais têm um impacto significativo na expressão de genes oncogênicos, aumentando desta forma a carcinogênese [1]. Também a desregulação imune, em particular a alteração da produção de algumas citocinas (ex.: TNF- α) associado à exposição à radiação solar e cósmica podem estar diretamente relacionadas com o risco de neoplasia, particularmente após missões de longa duração [6].

2.6.3) Lesões internas e cutâneas

O comprometimento do sistema imunológico altera drasticamente a capacidade de cicatrização de feridas cutâneas e reparação de lesões intrínsecas. Vários estudos indicam que as missões espaciais podem afetar negativamente a reparação do tecido ósseo e do músculo esquelético [1]. A cicatrização cutânea¹⁰ encontra-se comprometida da seguinte forma: estudos em ratinhos expostos a condições de microgravidade revelaram diminuição da capacidade de formação de matriz extracelular, diminuição da concentração de colagénio¹¹ no tecido cicatricial, comprometimento da fase de angiogénese e migração ineficaz dos queratinócitos [1].

2.7) Alterações do Tubo digestivo

A microgravidade altera a comida ingerida, a forma como é preparada e a forma como é digerida [4]. Em 1962, John Glenn tornou-se o primeiro americano a comer (compota de maçã) no Espaço e provou que realmente que era possível comer, engolir e digerir alimentos num ambiente de microgravidade - a deglutição de líquidos ou de comida pastosa não parece ser dificultada, ao contrário do que se poderia pensar [5, 15]. Contudo alguns alimentos sólidos podem depositar-se na orofaringe, e por serem flutuantes, podem ser conduzidas para as vias nasais posteriores ou nas vias respiratórias.

¹⁰ O processo de cicatrização cutâneo é composto por quatro fases, por Pollack 1984: fase inflamatória, fase proliferativa (síntese de colagénio e angiogénese), fase de epitelização e fase de maturação/remodelação.

¹¹ O colagénio é produzido pelos fibroblastos do tecido de granulação essencial para a resistência da ferida e migração de outros tipos celulares.

Após os tempos orais e faríngeos, a deglutição¹² processa-se sem alterações [16]. O trânsito intestinal também se mantém inalterado [16].

A dieta atual na ISS é equilibrada com predomínio de alimentos liofilizados e desidratados; a ingestão calórica diária é de 2000 kcal (15% proteínas, 35% lípidos, 50% glícidos) [16].

Para além disso o congestionamento nasal provocado pela redistribuição cefálica do volume plasmático, afeta adversamente o sabor dos alimentos. Por essa razão a componente visual é de maior importância para os astronautas, que preferem também alimentos mais picantes [5].

A título de curiosidade, desde 2015 que se cultivam vegetais para consumo a bordo da ISS [5].

2.8) Alterações do Aparelho respiratório

A baixa pressão barométrica e a composição artificial do ar da atmosfera do shuttle /ISS podem expor a tripulação a hiper ou hipóxia, hipercapnia, atelectasia pulmonar e distúrbio da descompressão pulmonar [10].

Estudos demonstraram um aumento inicial da frequência respiratória e um retorno à normalidade após algum tempo, no Espaço [16]. A capacidade pulmonar e a difusão membranar aumentam significativamente em condições de microgravidade, sugerindo que há consideravelmente mais superfície disponível para trocas gasosas e que o volume e distribuição de sangue capilar esteja aumentado e mais uniformemente distribuído [12].

Distúrbios das vias respiratórias como a congestão nasal, a rinite e crises esternutatórias assim como processos infecciosos (ex.: faringites) são comuns [6, 10].

2.9) Alterações Dermatológicas

A exposição à microgravidade diminui a elasticidade e espessura da epiderme. Assim a derme e o tecido celular subcutâneo são mais facilmente expostos às radiações UV e cósmica, que de outra forma não penetrariam tão profundamente. Apesar disso o impacto da radiação ionizante na pele é ainda incerto. Constatou-se também aumento do

¹² Fases da deglutição: fase preparatória, fase oral, fase faríngea e fase esofágica.

colagénio epidérmico até 143%. Essas alterações são reversíveis com o retorno ao campo gravítico terrestre [11].

Verificou-se ainda *rash* e hipersensibilidade cutânea, bastante frequentes, como testemunho visível da desregulação imunitária [6, 11]. Tratamentos sugeridos para a hipersensibilidade persistentes incluem anti-histamínicos orais, corticosteroides tópicos e antibióticos (se houver suspeita de um agente infeccioso). De facto, o fármaco mais prescrito para sintomas com duração superior a 7 dias durante as missões da NASA são os anti-histamínicos [6].

As dermatoses são frequentes, parecem ser 25 vezes mais frequentes em astronautas, comparativamente à população dos Estados Unidos da América. Das dermatoses mais comuns nos astronautas destacam-se a dermatite de contacto, o eczema, a psoríase, a urticária colinérgica, a acne simples e/ou as dermatofitoses [6, 11].



Figura 2: Fotografia de *rash* cutâneo persistente num astronauta norte-americano durante uma estadia prolongada a bordo da ISS [6].

2.10) Distúrbios Urológicos

O balanço negativo do cálcio, resultante do aumento da reabsorção óssea, aumenta a fração urinária de cálcio excretado. A hipercalcúria em conjunto com redução do pH urinário e do citrato pode predispor à formação de cálculos renais, embora seja pouco

frequente [10, 12]. Cólicas renais e infecções do trato urinário podem ocorrer; os cuidados médicos atempados e a profilaxia são decisivos [10].

2.11) Alteração do Ritmo Circadiano

Uma das adaptações mais importantes do Homem foi a adaptação dos ciclos de sono ao período de rotação da Terra (24h) [23]. A alteração do ritmo circadiano é uma grande preocupação nas viagens espaciais (onde o Sol “se põe” a cada 90 minutos) já que este se regula maioritariamente pelos ciclos de claro-escuro; na sua ausência o relógio biológico do hipotálamo torna-se assíncrono com o relógio solar, já que esse período é mais longo que 24h [10, 23, 24]. Alteração do ritmo circadiano, altera os ciclos de sono e pode conduzir a perturbações de sono e comprometimento cognitivo durante a vigília [23]. Estudos apontam também para alteração no neuro-comportamento fisiológico: mudanças no sistema endócrino, térmico¹³ e comportamental, com efeitos descritos a nível celular [23, 24]. Uma boa higiene do sono é essencial nos astronautas.

2.11.1) Sono

O sono é muitas vezes considerado o barómetro da saúde humana. Os astronautas podem dormir no Espaço, mas o sono não é tão reparador, e a duração do mesmo é menor (cerca de 6h) [23, 25]. Nas missões espaciais a equipa é submetida a longos períodos de vigília forçada, que associada à perda da qualidade do sono e sonolência resultantes podem comprometer o desempenho dos astronautas, pela afeção da memória, da cognição, da capacidade de decisão e da atividade psicomotora [23, 25]. Além disso os distúrbios do sono podem estar associados a várias doenças crónicas como a hipertensão arterial, obesidade, patologia do tubo digestivo, tumorigénese e depressão [24, 25].

Os distúrbios do sono nas missões interplanetárias dependem de uma combinação de vários fatores, quer sejam individuais (idade e género) quer sejam ambientais: exposição a rápida sucessão de claro-escuro, já abordado; alteração da temperatura ambiente, isolamento e confinamento, posturas desconfortáveis, perturbação do

¹³ Os ciclos da temperatura basal do corpo têm um atraso de 2h, comparativamente aos dados em Terra.

movimento (SMS), ruído excessivo, alterações na atividade física e a mudança dos turnos de trabalho [23, 25].

2.12) Emergências no Espaço

A capacidade de fornecer apoio médico avançado na doença aguda e possibilidade de viagem de retorno em segurança para a Terra são pré-requisitos necessários para viagens no Espaço em baixa órbita [10]. Em viagens mais longínquas, tal não se verifica. Sabe-se que o treino atual da equipa de astronautas inclui somente algumas horas de formação médica (20h para *Shuttle*, 60h para trabalhar na ISS) conseqüentemente apenas estão aptos para efetuarem pequenos procedimentos médicos e cirúrgicos, como a administração de alguns fármacos e a capacidade de suturar pequenas feridas [10]. Na **figura 3** observa-se uma tabela com os fármacos mais frequentemente disponíveis no Espaço. Missões cada vez mais remotas irão requerer maior investimento nesta área.

Relativamente aos métodos complementares de diagnóstico mais utilizados, a ecografia é o *gold standard*, pois parece ser, até à atualidade, o único método não afetado pelas radiações cósmicas, ao contrário da radiografia [10].

A ISS está também equipada com aparelhos de telemetria cardíaca e desfibrilhadores. Manobras de ressuscitação cardio-pulmonar são também possíveis, ver **figura 4** [10]. Contudo, a ISS apenas está equipada para procedimentos cirúrgicos *minor*. Ora, sabendo que a probabilidade de eventos cirúrgicos é proporcional à duração do voo e que as lesões traumáticas constituem um dos maiores riscos da exploração espacial (particularmente durante a atividade fora do *shuttle/ISS*) investimentos neste campo tem vindo e devem continuar a ser feitos¹⁴ [10].

Acetaminophen	Cephalexin
Ampicillin	Lidocaine
Atropine	Meperidine
Dexamethasone	Morphine
Diazepam	Nitroglycerine
Diphenhydramine	Penicillin
Donnatal	Prochlorperazine
Epinephrine	Promethazine
Erythromycin	Tetracycline
Hydroxyzine	

Figura 3: tabela com os fármacos mais frequentemente disponíveis no Espaço [10].

¹⁴ A abordagem atual relativamente as emergências cirúrgicas é de *damage control* até retorno à Terra.



Figura 4: Compressões torácicas em condições de microgravidade simulada num voo parabólico [10].

2.13) Efeitos celulares da microgravidade

A maioria dos estudos publicados sobre os efeitos da microgravidade aborda sobretudo os efeitos sistêmicos da mesma. Pouco se sabe sobre as alterações que ocorrem a nível celular, mas evidências sugerem alterações da dinâmica celular e do funcionamento dos organelos, alterações das vias metabólicas, da síntese de DNA e consequentemente, alterações da síntese proteica, e ainda alterações do transporte ativo. Experiências em células estaminais mesenquimatosas de ratinho demonstraram também afecção da capacidade de diferenciação celular [1].

3. Principais causas de Mortalidade

A maioria das causas de mortalidade dos astronautas da NASA podem ser atribuídas a acidentes fatais (maioritariamente acidentes com aviões ou com a nave-espacial), neoplasia ou doença cardiovascular [26]. Nos anos 90 constatou-se um número de mortes

dos astronautas superior ao expectável, comparativamente à população geral dos EUA, em grande parte devido ao elevado número de acidentes fatais¹⁵, contudo estudos apontam para uma redução dessas causas, e de todas as causas de morte desde 1990 [26, 27].

Embora tivessem surgido estudos que concluíam sobre o aumento da mortalidade por causas cardiovasculares nos astronautas das missões lunares Apollo¹⁶, uma análise cuidadosa tomando em consideração a variável etária, concluiu que a diferença de mortalidade entre os astronautas da missão, os astronautas que têm apenas missões em baixa órbita terrestre [*low Earth orbit (LEO) astronauts*] e os astronautas que nunca voaram no Espaço (*nonflight astronauts*) não foi significativa [28]. Contudo o risco de mortalidade por neoplasia e doença cardiovascular foi menor comparativamente à população padrão dos EUA [26, 27, 28].

Resumidamente, embora o cancro e doença cardiovascular estejam entre as principais causas de morte, sabe-se atualmente que os astronautas têm um risco significativamente baixo de morte por esses motivos em comparação com a população em geral [27].

A redução das mortes por doenças cardiovasculares pode ser explicada pelos elevados níveis de exercício físico e exames de saúde exigentes regularmente durante a sua carreira profissional [26].

A diminuição da incidência de neoplasia é explicada também pelo efeito protetor do exercício físico, especialmente nos cancros colo-retal, do pulmão e possivelmente cancro da próstata [26].

3.1 Esperança Média de Vida dos Astronautas

Presentemente não existem estudos sobre a alteração na esperança média de vida dos astronautas, as amostras são pouco significativas e por isso é difícil tirar conclusões claras, mas não parece existir nenhuma evidência que sugira que haja um efeito sobre a expectativa de vida devido ao tempo gasto a bordo da ISS¹⁷.

¹⁵ No estudo *Longitudinal Study of Astronaut Health* (análise de dados das causas de mortalidade entre Abril de 1959 e Setembro de 1991) concluiu-se que os astronautas têm 23 vezes mais probabilidade de morrer de acidente que a população controlo.

¹⁶ O Projeto Apollo foi um conjunto de missões espaciais coordenado pela NASA entre 1961-1972 cujo objetivo era a chegada do Homem à Lua; A Missão Apollo 11 ficou imortalizada com os primeiros passos humanos na superfície lunar, por Neil A. Armstrong, a 20 de Julho de 1969.

¹⁷ Informação cedida por Dr, David Andrew Green, Education Coordinator for the European Astronaut Centre.

4. Como contornar os Efeitos do Ambiente hostil do Espaço

A medicina aeroespacial foca-se na prevenção da doença dos astronautas, fisicamente saudáveis e cuidadosamente selecionados por critérios restritos, quando expostos ao ambiente hostil do Espaço [5]. As grandes apostas para mitigar essas alterações fisiológicas e manter a saúde são os hábitos de sono e de alimentação saudáveis e o exercício físico diário (2,5 horas de exercício aeróbico e de resistência) [4, 5, 15, 17, 18].

Alguns especialistas, inclusive da NASA, acreditam que a única forma de ultrapassar os problemas provocadas pela (quase) ausência de gravidade é criar uma gravidade “artificial” através da construção de naves espaciais que possam girar, criando força centrífuga que mimetize a ação da força gravítica da Terra [4, 5, 12]. Girar uma porção da nave Espacial é possível, mas por enquanto os custos e algumas restrições de engenharia continuam proibitivos [5].

5. Conclusões

Esta revisão resumiu o conhecimento atual das alterações fisiológicas do organismo humano no crescente campo de Bioastronáutica, com destaque nos efeitos da microgravidade na fisiologia humana. Todas estas alterações fisiológicas do corpo humano apelam à importância da gravidade terrestre na evolução e fisiologia da vida na Terra.

As alterações fisiológicas descritas correspondem a respostas adaptativas dos sistemas orgânicos (que parecem ser) adequadas às condições ambientais hostis do Espaço. Esse novo *set point* da homeostasia torna-se mal-adaptativo no retorno ao campo gravítico terrestre, mas a normal função é restabelecida após dias, semanas a alguns meses.

A maioria destas alterações é tolerada pelos membros da tripulação, relativamente jovens e saudáveis. Contudo os efeitos nos sistemas a longo prazo são em parte desconhecidos. Com o crescente investimento no turismo das viagens espaciais “astronautas” mais envelhecidos e com menor condicionamento físico, serão expostos às mesmas condições hostis do Espaço, mas não se sabe até que ponto as capacidades de resposta adaptativas estarão patentes. Para obter resposta a estas questões é necessário

continuar a investigar quer através de estudos no terreno (ISS) quer através de estudos experimentais em dispositivos que simulem a microgravidade em Terra, como no G-Force One.¹⁸

Atualmente já experienciámos mais de meio século de voos tripulados para o Espaço, contudo o conhecimento adquirido nesta área está ainda em estado embrionário. Os poucos dados existentes podem também limitar a credibilidade das investigações, sobretudo no que concerne às taxas e causas de mortalidade. É importante que a NASA e a ESA continuem a monitorizar a saúde dos seus astronautas ao longo dos anos e que este conhecimento continue em expansão universalmente.

“The placing of man in space is emphasizing in a unique way ignorance of man on earth”
by Di Giovanni, Cleto et al., 1964.

¹⁸ G-Force One nunca perde o campo gravitacional, conseguindo simular a microgravidade através da queda livre em alta velocidade controlada. Permite aos cientistas experienciarem a microgravidade sem terem de se deslocar à ISS.

6. Referências Bibliográficas

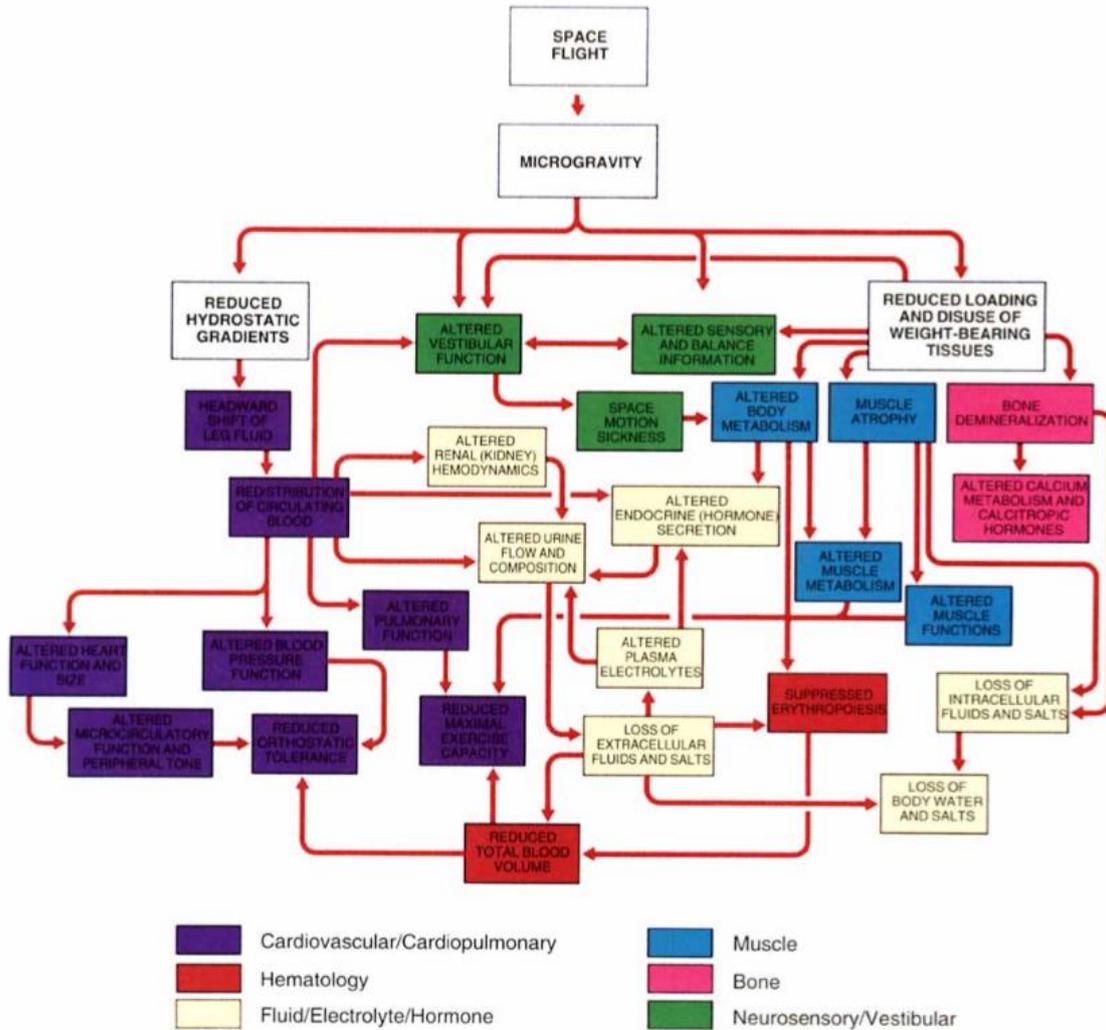
1. BLABER, Elizabeth; MARÇAL, Helder; BURNS, Brendan P., *Astrobiology*. July 2010, 10(5): 463-473.
2. Time magazine, April 1961, 21.
3. MOORE, Francis, *Space Physiology and Medicine*, New England Journal of Medicine 1989; 321:1054 October 12, 1989.
4. FISHMAN, Charles, *Up in the air*, Smithsonian, June 2017, 33-43.
5. PELIGRA, Salvatore; GOSSMAN, William G., *Aerospace, Health Maintenance, Wellness*. StatPearls [Internet], last update July 11, 2017.
6. CRUCIAM, Brian et al., *Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight*, International Journal of General Medicine 2016;9 383–391, 3 November 2016.
7. CETRON, Martin et al., *Travelers' Health, Emerging Infectious Diseases*, 407 Vol. 4, No. 3, July–September 1998.
8. VAN OMBERGEN, Angelique et al., *Spaceflight-induced neuroplasticity in humans and measured by MRI: what do we know so far*, NPJ Microgravity 2017; 3:2.
9. VAN OMBERGEN, Angelique et al., *The effect of spaceflight and microgravity on the human brain*, J Neurol. 2017 Mar 7.
10. STEWART, Lowan H.; TRUNKEY, Donal; REBAGLIATI, G. Steve; *Emergency Medicine In Space*, The Journal of Emergency Medicine, Vol. 32, No. 1, pp. 45–54, 2007.
11. ARORA, Sandeep; *Aerospace dermatology*; Indian Journal of Dermatology 2017, vol.62, p. 79-84.
12. VERNIKOS, Joan, *Human Physiology in Space*, BioEssays vol.18 n.12, 1996, p.1029-1037.
13. BP Reg: Canadian experiment hopes to predict fainting in astronauts, Canadian Space Agency on December 11, 2012, Modified March 25, 2015. <http://www.asc-csa.gc.ca/eng/iss/bpreg.asp>
14. HIDES, Julies et al.; *Parallels between astronauts and terrestrial patients e Taking physiotherapy rehabilitation “To infinity and beyond”*, Musculoskeletal Science and Practice (2016), p. 1-6.

15. DI GIOVANNI, Cleto, Jr, M.D.; CHAMBERS, Randall M. Ph.D., *Physiologic and Psychologic aspects of the gravity spectrum*, The New England Journal of Medicine, January 16, 1964.
16. TABUSSE, L.; PANNIER, R.; “*Physiopathologie et Pathologie Aéronautiques et Cosmonautiques*, Editons Doin, Paris, 1969; p. 364-381.
17. HACKNEY, Kyle J. et al., “*The astronaut-athlete: optimizing human performance in Space*”, Journal of Strength and Conditioning Research, 29(12)/3531–3545.
18. LINNARSSON, Dag et al., *Effects of an artificial gravity countermeasure on orthostatic tolerance, blood volumes and aerobic power after short-term bed rest (BR-AGI)*, J Appl Physiol October 23, 2014.
19. GRIGORIEV, A. I.; *Health in space – and on Earth*”, World Health Forum vol 13, 1992, p. 144-150.
20. PACE, Nello, *Weightlessness: A Matter of Gravity*, New England Journal of Medicine 1977; 297:32-37 July 7, 1977.
21. HALLGREN, Emma et al., *Decreased otolith-mediated vestibular response in 25 astronauts induced by long-duration spaceflight*, J Neurophysiol 115: 3045–3051, 2016.
22. OSBORNE, Hanna; *In Space no one can hear you Sneeze*, Newsweek, 6th October 2017, p.34.
23. PANDI-PERUMAL, Seithikurippu R.; GONFALONE, Alain A., *Sleep in space as a new medical frontier: the challenge of preserving normal sleep in the abnormal environment of space missions*. Sleep Science 2016 Jan-Mar; 9(1): 1–4. Published online 2016 Jan 20.
24. REA, Mark S Rea et al., *A new approach to understanding the impact of circadian disruption on human health*, Journal of Circadian Rhythms 2008, 29 May 2008.
25. MIZUNO, Koh et al., *Sleep patterns among shift-working flight controllers of the International Space Station: an observational study on the JAXA Flight Control Team*, J Physiol Anthropol. 2016; 35(1): 19. Published online 2016 Sep 1.
26. REYNOLDS RJ, D AY SM. *Mortality among U.S. astronauts: 1980– 2009*. Aviat Space Environ Med 2010; 81: 1024 – 7.
27. REYNOLDS RJ, D AY SM, N URGALIEVA ZZ. *Mortality among Soviet and Russian cosmonauts: 1960 – 2013*. Aviat Space Environ Med 2014; 85:750 – 4.

28. REYNOLDS RJ, Day SM. *Mortality due to cardiovascular disease among Apollo lunar astronauts*. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017; 88(5):492–496.

7. Anexos

Anexo 1: Fluxograma que resume a interrelação das principais respostas fisiológicas do Homem ao Espaço [12].



Anexo 2: Forças gravíticas na Terra, Marte e no Espaço (são amplificadas pela atividade) [12].

